

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ

КУЗЬМЕНКО В.В., КУЗЬМЕНКО А.В., ЗОЛОТУХИН О.В., МАДЫКИН Ю.Ю., КОЧЕТОВ М.В., СЕМЕНОВ Б.В., АНОСОВА Ю.А.
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко (Воронеж)

ДЛТ является эффективным методом лечения уролитиаза. Осложнения, возникающие после ДЛТ, развиваются из-за неадекватной оценки клинического течения МКБ, неправильно определенных показаний. Острый пиелонефрит является наиболее частым осложнением после ДЛТ и обусловлен нарушением уродинамики, в результате обструкции мочевых путей фрагментами камня. Антибактериальная терапия приводит к развитию резистентных штаммов бактерий, подавлению иммунитета, аллергизации, дисбактериозу и др. По мере прогрессирования бактериально-воспалительного процесса в почке иммунологическая недостаточность усугубляется. Это связано с персистенцией микроорганизмов и пролонгированным антигенным воздействием, приводящим к истощению резервных возможностей иммунной системы, а также с иммунодепрессивным действием антибактериальной терапии.

Обоснование применения иммуномодуляторов у больных МКБ с хроническим пиелонефритом при ДЛТ.

Клинические исследования проведены у 346 больных МКБ с сопутствующим хроническим пиелонефритом. Всем пациентам проведена дистанционная ударно-волновая литотрипсия за период с января 2005 года по январь 2009 года. Перед проведением ДЛТ все больные были разделены на 4 группы. Контрольная группа 86 (4,7%) больных.

Вторую группу составили 87 больных (25,7%), которым проводилось лечение ДЛТ + иммуномодулятор ликопид по 10 мг 1 раз в день №10 в пред- и после операционном периодах. Третью группу 85 больных (24,5%). Данной группе больных был добавлен иммуномодулятор деринат 5,0 в. м через каждые 48 часов в пред- и после операционном периодах. Четвертую группу составили 88 больных (25,4%). В терапию включен комплекс иммуномодуляторов: ликопид+деринат – в пред- и после операционном периодах.

Анализ состояния иммунологической реактивности у данной категории пациентов проводился лабораторными тестами 1–2 уровней по Р.В. Петрову с определением дифференцировочных маркеров основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов различных классов, про- и противовоспалительных цитокинов поглотительной и метаболической способности фагоцитов, что дает исчерпывающую возможность оценки выраженности защитных

реакций у больных и степень их изменения на всех этапах лечения.

Исследование проводилось при поступлении в стационар (до начала лечения), на 10–12 сутки от выполненной ДЛТ. Результаты определения иммунного статуса больных острым пиелонефритом были сравнены с результатами оценки иммунного статуса практически здоровых доноров в возрасте от 25 до 55 лет. Перед ДЛТ были документированы достоверные изменения 17 показателей из 26 (рис. 1).

Имунологические расстройства характеризовались дефицитом Т-звена иммунитета – снижение количества Т-клеток (СД3+, СД4+ лимфоцитов, увеличение IgG; накопление ЦИК и МСМ – маркеров аутоиммунных поражений и токсикоза; угнетение поглотительной и метаболической способности фагоцитов (ФП, ФЧ, НСТсп; стимуляция уровня провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6). Коэффициент диагностической ценности представлен: $СД3_2СД8^+IgG^+$. Эти параметры свидетельствуют о дефиците общих Т-клеток, избыток СД8-клеток, гипериммуноглобулинемии по классу G – второй, третьей степени.

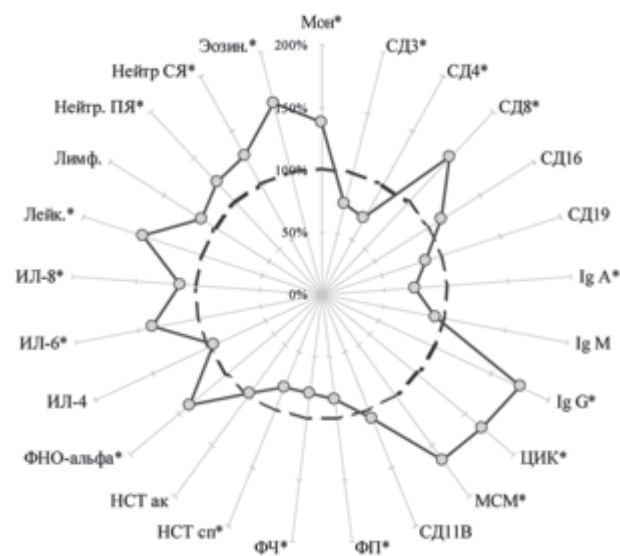


Рис. 1. Динамика показателей у больных МКБ + ПН от уровня нормы до лечения.

Обозначения: Мон – моноциты; СД – кластеры дифференцировки; IgA – ; IgM – ; IgG – иммунные глобули-

ны классов А, М, G; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; МСМ – молекулы средней массы; СД11В – В-лимфоциты; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; НСТ спонтанный НСТ-тест; НСТ ак – активированный НСТ-тест; ФНО-альфа – α-фактор некроза опухоли; ИЛ-4 – ; ИЛ-6 – ; ИЛ-18 – интерлейкина соответствующих классов; Лейк. – лейкоциты; Лимф. – лимфоциты; Нейтр. ПЯ – ; Нейтр СЯ – палочко- или сегментоядерные нейтрофилы; Эозин. – эозинофилы. Нормализованные параметры здоровых лиц; знаком * отмечены достоверные отличия при $p < 0,05$.

В исследовании анализу подлежали только сильные ассоциации, с коэффициентом более 0,6 и только у показателей, отобранных в формулу мишеней иммунокоррекции – т.е. ключевые связи. В качестве сравнения использовали результаты определения взаимосвязей этих же параметров, у здоровых лиц из группы сравнения. Как следует из рис. 2а, у здоровых добровольцев ведущие показатели в сумме образовали 18 связей. Конкретно: IgM – с IgG, фагоцитарным показателем, В-клетками, моноцитами, спонтанным тестом с нитросиним тетразолием. IgG – с лейкоцитами, Т-хелперами, Т-супрессорами, IgA и М, фагоцитарным показателем. Т-супрессоры с эозинофилами, моноцитами, незрелыми гранулоцитами, лейкоцитами, лимфоцитами, НК-клетками, Т-лимфоцитами.

В подавляющем большинстве случаев обнаруженные корреляции были положительными. У пациентов с комплексной патологией (мочекаменная болезнь + пиелонефрит) количество согласованно меняющихся показателей резко снизилось до 10 (рис.2б). Было документировано сопряженная динамика Т-супрессоров – с лейкоцитами, лимфоцитами, IgG, IgM – соответственно с Т-хелперами, IgG, МСМ, IgG – с IgA, IgM, ЦИК, фагоцитарным числом.

Пациенты контрольной группы подвергались ДЛТ в сочетании с базисной терапией, включающей традиционный набор антибактериальных противовоспалительных, антигистаминных, витаминных и других препаратов.

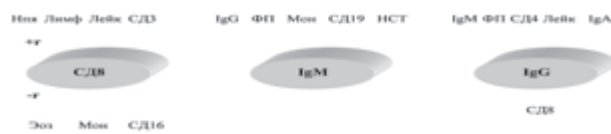


Рис. 2 а. Корреляционные связи у здоровых лиц.

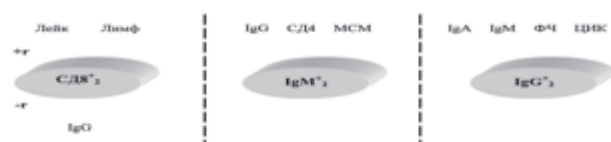


Рис. 2б. Корреляционные связи ключевых параметров у больных МКБ до лечения.

Стандартизованное обследование пациентов проводилось до и через 2–3 недели после комплексного лечения.

Как следует из рис. 3, у больных при выписке из стационара произошло достоверное снижение от ис-

ходного уровня содержания незрелых и зрелых гранулоцитов, ФНО, что свидетельствует уменьшение выраженности воспаления. Наряду с этим отмечалось накопление НК- и В-клеток, увеличение фагоцитарного числа, концентрации циркулирующих иммунных комплексов.

Формула мишеней иммунокоррекции состояла из следующих тестов $P_2C_{D19}^+ЦИК^*_2$. Нормализующий эффект ДЛТ оказался низким.

У пациентов из контрольной группы при выписке из стационара регистрировался лейко- и эозинофилез, избыточное содержание Т-супрессоров (СД8⁺), естественных киллеров (СД16⁺), IgG, ЦИК, МСМ, ИЛ-6 на фоне недостаточности уровня интерлейкина-4, Т-хелперов (СД4⁺). Итоговая формула расстройств иммунной системы приобрела вид: $L^+_3C_{D16}^+_3ЦИК^+_3$, отражая максимальное увеличение количества общих лейкоцитов (тест на воспаление), носителей кластера дифференцировки СД16⁺ (естественные антитело-зависимые киллеры, незрелые Т-В-клетки), циркулирующих иммунных комплексов (маркеров индукции аутоиммунных нарушений).

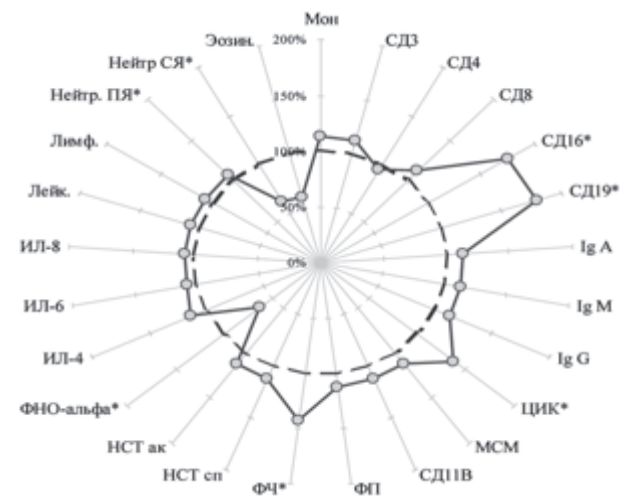


Рис.3. Динамика показателей у больных от исходного уровня после ДЛТ. Обозначения: см. рис. 1.

При этом динамика общих лейкоцитов оказалась положительно согласованной с количеством недифференцированных лимфоцитов, эозинофилов, палочкоядерных клеток, Т-клеток.

Естественные киллеры (СД16⁺, ЦИК – с Т-хелперами, СД4⁺) были связаны с общими лимфоцитами и иммунными глобулинами класса М.

В качестве иммуотропного средства второй группы пациентов был избран синтетический препарат липид, являющийся стимулятором фагоцитоза, Т-звена иммунитета с противовоспалительной направленностью действия. Данный вариант лечения больных обеспечил преимущественное накопление СД4⁺ клеток, что можно расценить как позитивный итог, увеличение уровня Т-супрессоров, с одной стороны снижающих риск развития аллергии, иммунопатологии, с другой – подавляющих Т-зависимые реакции числа обладателей маркера СД16⁺, популяции достаточно гетерогенной со сложной трактовкой функции. У пациентов с

данной комплексной патологией сохранился лейкоцитоз, эозинофилия, гиперфункция иммунной системы по СД8⁺ клеткам, естественным киллерам, иммунными глобулинами класса G, молекулам средней массы.

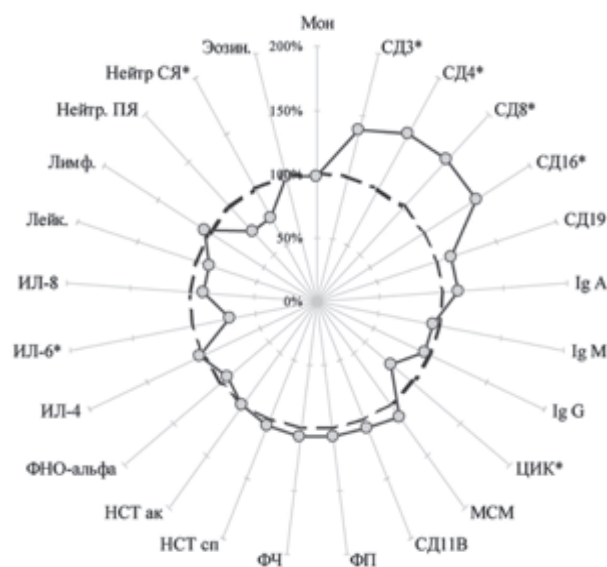


Рис. 4. Динамика показателей у больных от исходного уровня после комбинации ДЛТ с липоидом. Обозначения: см. рис. 1.

Итоговая ФРИС приобрела иную конфигурацию: $СД8^+_3СД16^+_3МСМ^+_2$ – достоверное раздражение Т-звена иммунитета и потенцирование концентрации МСМ-маркера токсикоза максимальной и средней выраженности.

Как следует из рис. 5, влияние модулятора липоида на согласованные вариации составляющих иммуно-лабораторного статуса от уровня действия дистанционной литотрипсии было в основном качественным, но не количественным.

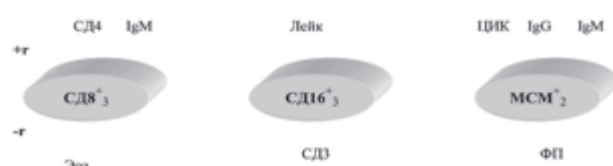


Рис. 5. Корреляционные связи у здоровых лиц из групп сравнения

Так, Т-супрессоры (СД8⁺) были связаны с динамикой эозинофилов, тяжелых иммунных глобулинов класса М, Т-хелперов (СД4⁺). Вариации НК-клеток (СД16⁺) согласовывались с лейкоцитами, Т-клетками (СД3⁺). Концентрация молекул средней массы в сыворотке крови была связана с содержанием иммунных глобулинов классов М и G циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарным показателем.

В сумме было установлено 9 корреляций с коэффициентом более 0,6. Те же параметры у здоровых добровольцев из группы сравнения были достоверно ассоциированы с 15 показателями.

В целом следует признать, что нормализующее действие комбинации дистанционной литотрипсии с

синтетическим модулятором липоидом оказалось предпочтительным перед эффективностью одной ДЛТ, но, в то же время, не всеобъемлющим.

Третья группа пациентов получала в комплексном лечении деринат. Данное фармакологическое средство наделено способностью индуцировать образование интерферона, как не только противовирусного фактора, но и регулятора иммунологических реакций, активатора тимусзависимых, фагоцитарных параметров, стимулятора неспецифической антиинфекционной резистентности и регенеративных процессов в организме.

Оценке подлежали мобильный и нормализующий эффекты комплексного воздействия на больных.

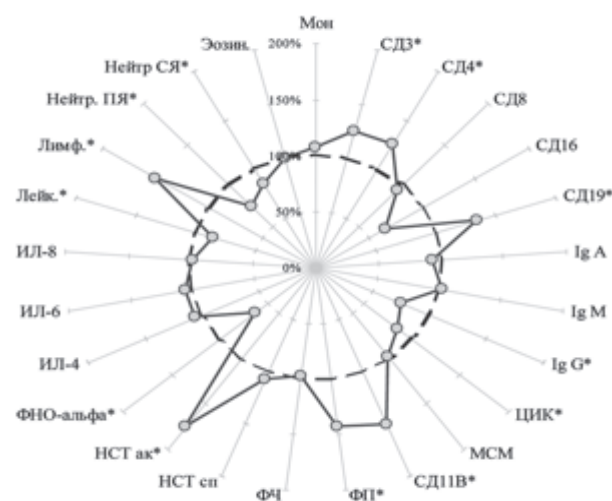


Рис. 6. Динамика иммунологических показателей у больных от исходного уровня после комбинации ДЛТ с деринатом. Обозначения: см. рис. 1.

Эти данные, в принципе, свидетельствуют угнетение воспалительной реакции. В числе активированных специфических иммунологических тестов значились: Т-клетки (СД3⁺), Т-хелперы (СД4⁺), В-лимфоциты (СД19⁺), фагоциты (СД11), фагоцитарный показатель, активированный тест с нитросиним тетразолием, характеризующий резервную кислородпродуцирующую активность нейтрофилов периферической крови.

Позитивным следует считать падение исходно завышенной концентрации сывороточных иммунных глобулинов класса G и циркулирующих иммунных комплексов. Всего, таким образом, от фоновых значений достоверно изменились 13 показателей из 25 изученных.

Состав формулы мишенной иммунокоррекции определил ключевые механизмы комплексного воздействия – $Лф^+_3СД11В^+_3СД4^+_2$, что отражает преимущественное действие данного варианта лечения больных на лимфопоэз, клеточное и фагоцитарные звенья иммунитета.

Мобильный эффект дерината оказался более выраженным, чем нормализующим. У пациентов после получения полного курса лечения отмечались: гипоиммуноглобулинемия по классу А, увеличение числа носителей кластера дифференцировки СД11В⁺, угнетение поглотительной способности фагоцитов, оцененной фагоцитарным числом, стимуляция содержания в сыворотке противовоспалительного цитокина интерлейкина-6.

Итоговая ФРИС состояла из следующих ключевых параметров: $Лейк^+_{2} СД11в^+_{2} I g A^{-}_{2}$.

Определение напряжения в иммуно-лабораторной сфере по числу сильных корреляционных связей показало небольшое относительное преимущество образования интеграций, см. рис. 7. Динамика количества общих лейкоцитов была сопряженной с вариациями уровня лимфоцитов, Т-клеток, естественных киллеров, фагоцитов. Вариации носителей маркера СД11в+ были ассоциированы с лейкоцитами, иммунными глобулинами класса G: фагоцитарным показателем, спонтанным НСТ-тестом. Концентрация иммунных глобулинов в своей динамике оказалась связанной с иммунными белками другого класса – М- и В-лимфоцитами. В сравнении у однократных здоровых доноров таких корреляций было значительно больше – 14.

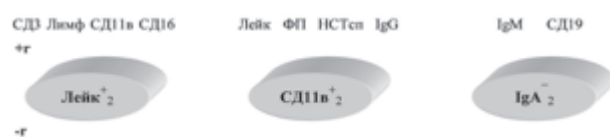


Рис. 7. Корреляционные связи ключевых параметров у больных МКБ + ПН после ДЛТ и назначения дерината.

В целом следует констатировать, что дополнительное назначение пациентам дерината обуславливает достаточно выраженный мобильный, слабый нормализующий эффект, а также определенную активацию образования интеграционных связей между иммунолабораторными показателями.

Пациентка четвертой группы проведена ДЛТ и комбинационная иммунотерапия ликолипидом и деринатом

При сопоставлении итогов обследования больных от уровня нормы, см. рис. 8, были документированы математически значимые отличия по трем тестам: лимфоцитам, фагоцитам, Т-супрессорам со следующей формулой расстройств иммунной системы: $Лф^+_{3} СД8^+_{3} СД11в^+_{3}$.

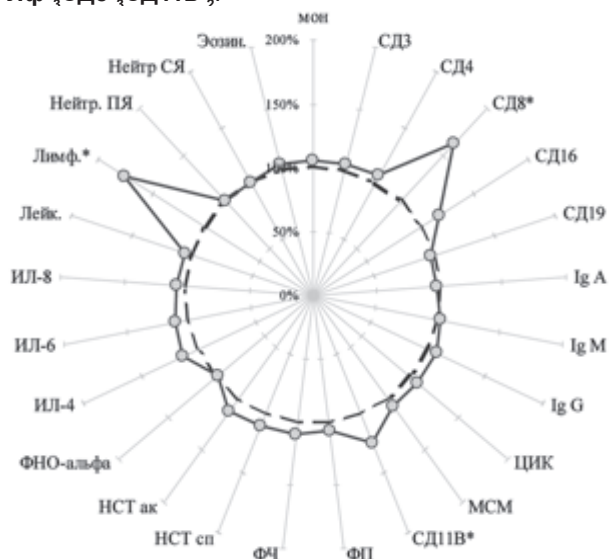


Рис. 8. Динамика показателей у больных после комбинации ДЛТ с ликолипидом и деринатом. Обозначения: см. рис. 1.

Количество сильных связей ключевых параметров после комбинированной фармакологической модуляции оказалось предельным, о чем свидетельствуют данные рис. 9.

Так, количество общих лимфоцитов коррелировало с количеством Т-В-клеток (СД3+, СД4+), натуральных киллеров (СД16+), эозинофильными лейкоцитами. Т-супрессоры, обладатели маркера дифференцировки СД8+, оказались ассоциированными с общими Т-лимфоцитами (СД3+), Т-хелперами (СД8+), НК-клетками (СД16+), иммунными глобулинами основного класса G, циркулирующими иммунными комплексами. В свою очередь, фагоциты (СД11в+) согласованно менялись с количеством моноцитов, величиной тестов, характеризующих кислородпродуцирующую способность нейтрофилов.

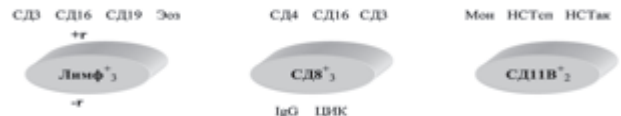


Рис. 9. Корреляционные связи ключевых параметров у больных МКБ после ДЛТ и назначения ликолида и дерината.

При сопоставлении эффектов дерината и ликолида между собой было документировано, у первого – преимущество по динамике 6 показателей. ФСП состояла из следующих параметров $Л^+_{3} МСМ^{-}_{2} СД16^{-}_{3}$, см. данные рис. 10.

Использование ликолида привело к преимущественному накоплению Т-хелперов (СД4+), Т-супрессоров (СД8+), натуральных киллеров (СД16+). Аналогичное действие дерината было сконцентрировано на активации лимфопоэза, стимуляции количества носителей маркеров СД4+, СД11в+, т.е. клетках помощниках и фагоцитах периферической крови.

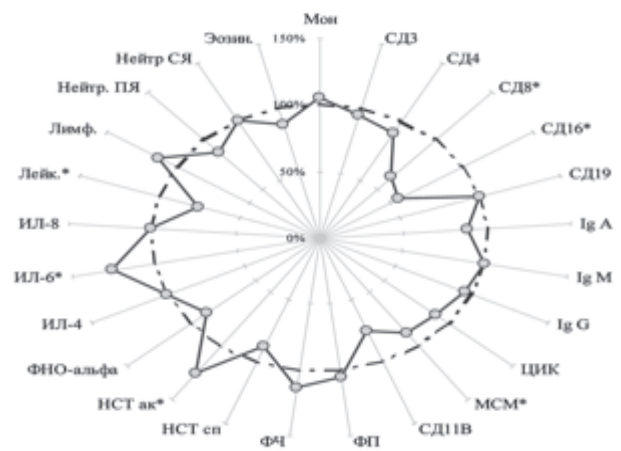


Рис. 10. Сравнительный эффект дерината от ликолида. Обозначения: см. рис. 1.

Ключевые параметры иммуномодуляторного статуса у больных с мочекаменной болезнью, осложненной пиелонефритом.

Таблица 1.

Лечение	Исходная ФРИС	ФМИ	Итоговая ФРИС
ЛДТ	СД8+2IgM+2IgG+2	НейтрПЯ ⁻ 2СД19+2ЦИК ⁻ 2	Лейк+3 СД16+3 ЦИК+3
+Липопид	–	СД4+3СД8+3СД16+3	СД8+3СД16+3МСМ+2
+Деринат	–	Лимф+3СД4+2СД11в+3	Лейк+2СД11в+2IgA ⁻ 2
+Липопид +Дедеринат	–	СД4+2НСТсп+2ИЛ4+2	Лимф+3СД8+3СД11в+2

Обозначения: ФРИС – формула расстройств иммунной системы; ФМИ – формула мишеней иммунокоррекции.

Комбинированная модуляция способствовала увеличению содержания СД8+ клеток, потенцированию кислородпродуцирующей способности нейтрофилов периферической крови, образованию противовоспалительного цитокина интерлейкина 4.

Эти данные свидетельствуют качественные и количественные изменения выраженности и характера иммунопатологических реакций у пациентов с комбинацией мочекаменной болезни с пиелонефритом под влиянием дифференцированной фармакологической модуляции препаратами с различным механизмом действия ликопада и дерината.

В практическом плане применение указанных вариантов коррекции в целом, но в разной степени повышает эффективность базисной терапии и дистанционной литотрипсии.

Мочекаменная болезнь в сочетании с обострением хронического пиелонефрита способствует снижению у больных антиинфекционной резистентности по ряду иммунологических параметров, инфицированию мочевыводящих путей вирулентной микрофлорой. ДЛТ на фоне традиционного неиммунотропного медикаментозного пособия не только не устраняет, но усугубляет состояние иммунопатологии и течение инфекции у больных. Включение в лечебный комплекс фармакологических иммуномодуляторов ликопада, дерината и их сочетания обуславливает коррекцию иммунологических расстройств, уменьшает риск инфицирования мочевых путей, улучшает клиническое состояние пациентов.